Современные аспекты патогенеза пародонтита у больных сахарным диабетом

К.Р. Григорян, Г.М. Барер, О.Р. Григорян*, Г.А. Мельниченко*, И.И. Дедов*

Кафедра госпитальной терапевтической стоматологии (зав. – проф. Г.М. Барер) Московского государственного медико-стоматологического университета
**ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва*

В настоящее время среди лиц обоего пола, находящихся в репродуктивном периоде, резко повысилась распространенность заболеваний пародонта. По данным ВОЗ (1990), наличие заболеваний пародонта (по сравнению с осложнениями кариеса) увеличивает в 5 раз развитие функциональных расстройств зубочелюстной системы, приводящих к потере зубов.

Общеизвестно, что у больных СД пародонтит встречается практически в 100% случаев и характеризуется агрессивным характером течения (Еловикова Т.М., 1989; Месер Ахмед, 1989). Данный патологический процесс имеет уникальную морфологическую структуру, значительно отличающуюся от воспалительных заболеваний пародонта у лиц без СД. Частота и тяжесть указанного процесса имеет прямую корреляционную зависимость от длительности нарушений углеводного обмена.

Этиология и патогенез пародонтита при СД 1 типа

В настоящее время нет точных эпидемиологических данных о частоте заболеваний пародонта у больных СД. Результаты опубликованных ранее исследований, пытающихся отразить взаимосвязь между пародонтитом и нарушениями углеводного обмена, противоречивы, что, вероятно, связано с большой вариабельностью в распределении пациентов по группам, а также выраженностью различий в эпидемиологических методах регистрирования заболеваний полости рта. Тем не менее, в большинстве исследований обнаруживается высокая распространенность пародонтита в различные возрастные периоды именно у пациентов с нарушениями углеводного обмена [1, 14]. Так, распространенность заболеваний пародонта среди 100 пациентов с СД в возрасте 18–30 лет, проживающих в Santiago (Chile, 1999), составила: для гингивита – 22%; пародонтита – 41%. Только у 37% больных с нарушениями углеводного обмена не было выявлено каких-либо заболеваний пародонта. В группе больных с верифицированными заболеваниями пародонта отмечалась высокая доля пациентов с длительностью СД более 10 лет (55% против 28% группы контроля); а также с наличием осложнений основного заболевания (58% против 42% соответственно). Исходя из изложенного, авторы пришли к заключению, что длительность СД, наличие его осложнений являются факторами, способствующими повышению риска возникновения заболеваний пародонта. Достоверно значимая корреляционная зависимость отчетливо выявлялась лишь между степенью тяжести пародонтита, частотой сердечно-сосудистых заболеваний и наличием и/или отсутствием диабетической нефропатии [24]. Также выявлено, что у пациентов с диабетической ретинопатией потеря пародонтального прикрепления была более выраженной, чем у пациентов без осложнений со стороны сосудов сетчатки [13]. У детей и подростков с СД 1 типа, находящихся в стадии декомпенсации диабета и /или имеющих сопутствующую соматическую патологию, повышенная интенсивность гингивита определялась в значительно большем количестве случаев по сравнению с их сверстниками без СД [25]. Поэтому следующим этапом в изучении указанной проблемы был анализ влияния нарушений метаболического контроля на прогрессирование заболеваний полости рта.

Так, Ainamo и соавт., (1990) доказали прогрессирование деструкции тканей пародонта у пациентов с плохим метаболическим контролем на фоне хронической гипергликемии. При этом у данной категории больных поражения пародонта часто сочетались с увеличенным количеством зубного камня и выраженной потерей пародонтального прикрепления [6, 12]. У больных с длительностью СД 10 лет и более потеря пародонтальных структур была более значима, чем у пациентов с нарушениями углеводного обмена менее 10 лет [17]. Обследование пациентов в возрасте 40–49 лет с длительностью СД более 20 лет выявило более значимую потерю пародонтального прикрепления и альвеолярной кости при глубине пародонтальных карманов $\geqslant$ 6 мм в сравнении с пациентами без СД [13, 24]. Авторы пришли к выводу, что на усугубление

данного патологического процесса могло влиять и курение, способствующее формированию патологических пародонтальных карманов, потере пародонтального прикрепления, увеличению риска развития и прогрессирования пародонтопатий, а также сосудистых нарушений [12, 18].

Попытка изучения влияния половых стероидов на частоту и структуру заболеваний полости рта в настоящее время не увенчалась успехом. Однако общепринятым считается, что андрогены и эстрогены оказывают преимущественное анаболическое действие на стимуляцию синтеза матрицы, участвующей в восстановлении тканей пародонта, а также на индуцированное медикаментозными препаратами разрастание десны. При этом как эстрогены, так и прогестерон могут привести к развитию гингивита беременных, а длительное использование гормональной контрацепции у женщин может способствовать увеличению частоты заболеваний пародонта. Кроме того, высокие уровни кортизола, ассоциированные со стрессовыми факторами, достоверно значимо повышают риск возникновения некротического язвенного гингивита.

Сосудистые нарушения

Ангиопатия пародонта, наряду с ангиопатией сетчатки и почек, относится к наиболее ранним и часто встречающимся поражениям, выявляемым у 90-93% больных СД обоего пола. В патогенезе пародонтального синдрома при ангиопатии придается одна из главенствующих ролей. В генезе поражения мелких сосудов первостепенная роль принадлежит диспротеинемии.

Патоморфологические изменения сосудов при нарушениях углеводного обмена проявляются поражением сосудистой стенки на фоне неизмененного просвета сосудистого русла (Зербино Д.А., 1977). Известно, что в основе диабетической микроангиопатии лежат процессы плазморрагии, сводящиеся к первичному плазматическому повреждению базальной мембраны микрососудистого русла, склерозу и гиалинозу сосудистой стенки; микроциркуляторные расстройства носят первичный характер.

На фоне нарушений транскапиллярного обмена, повышенной проницаемости соединительнотканных структур микрофлора десневой борозды (ее эндотоксины, ферменты) вызывает воспалительно-деструктивные изменения пародонта, вторично возникающая перегрузка его тканей еще в большей степени усугубляет патологический процесс [7, 17].

Микробиологические нарушения

Этиология пародонтита у пациентов с СД 1 типа на фоне декомпенсации углеводного обмена может отчасти объясняться и наличием селективной патогенной микрофлоры, присутствующей в пародонтальных карманах. Повышение концентрации глюкозы в слюне, зубо-десневой жидкости, а также снижение саливации (вплоть до ксеростомии) могут неблагоприятно влиять на характер бактериальной флоры, повышая процесс неферментативного гликирования белков: медиаторов воспаления, иммуноглобулинов и других медиаторов иммунной защиты, а также клеток, вовлеченных в иммунную защиту полости рта. Указанный процесс, по данным (Morinushi и соавт., 1989), приводит к снижению иммунной защиты.

Изучение субгингивальных бактериальных морфотипов выявило, что спирохеты и подвижные бактерии (находящиеся в апикальной части пародонтальных карманов) могут быть напрямую взаимосвязаны с возникновением и прогрессированием пародонтита. У больных с нарушениями углеводного обмена в стадии декомпенсации, а также со сниженным иммунитетом на фоне длительного течения СД происходит повышение образования указанных морфотипов, причем в геометрической прогрессии. У пациентов с СД 1 типа наиболее часто встречающимся пародонтальным патогеном является Porphyromonas gingivalis [5, 6, 24]. На фоне усиления фагоцитоза у больных пародонтитом бактероид P. gingi-valis и спирохета Treponema denticola (являющиеся резидентами полости рта) активируют нейтрофильный матрикс металло- и серинпротеиназ, еще более усугубляя течение воспалительного процесса [10, 16, 19]. Различий в пропорциях спирохет и жгутиковых бактерий у пациентов с СД в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена, сопоставимых по полу и возрасту, выявлено не было. Однако существуют и другие исследования, в которых не обнаружено ни в глубине, ни на поверхности пародонтальных карманов никаких значительных изменений в субгингивальной микрофлоре у пациентов с СД 1 типа даже на фоне плохого метаболического контроля [19].

Гистологические нарушения

В настоящее время существуют различные морфометрические методы измерения клеточного и объемного состава субэпителиальной ткани слизистой оболочки полости рта. Несмотря на предположение, что у пациентов с нарушениями углеводного обмена и пародонтитом нарушены клеточный и иммунный ответы, ни в одном из многочисленных исследований тканей пародонта у данной категории больных качественный и количественный составы воспаленной субэпителиальной ткани не измерялись. В ре-

зультате гистологических исследований доказано, что в мелких кровеносных сосудах десны у пациентов с длительным течением СД в 80% случаев имеются микроангиопатические нарушения, характеризующиеся закупоркой и повышенной плотностью сосудистой стенки [3, 13]. Исследование, проведенное Listgarten и соавт. (1974), выявило у пациентов с СД 1 типа и различной степенью компенсации углеводного обмена достоверно значимое увеличение ширины основания слоя эндотелиальных клеток, но лишь в самых тонких сосудах.

У пациентов с СД 1 типа репродуктивного возраста определяется высокая частота микрососудистых нарушений в тканях пародонта, связанная с длительной гипергликемией, приводящей за счет реакции Мейлорда к изменению белков (конечных гликированных продуктов (AGEs)), индуцирующих процессы окисления в десне и, естественно, увеличивающих деструкцию пародонта [4, 9, 19].

Клеточные и молекулярные изменения

У больных СД в тканях пародонта определяются патологическое увеличение активности коллагеназ, матрикса металлопротеиназ, снижение коллагена и синтеза гликозамингликана (ММР), а также метаболические нарушения в фибробластах пародонтального соединения.

В исследованиях на крысах, больных СД и перенесших двустороннюю овариоэктомию, выявлено, что именно нарушения углеводного обмена вызывали увеличение уровня коллагеназ в десне. Данное исследование подтвердило теорию о том, что при взаимодействии окислителей с потенциально пародонтопатогенными бактериальными протеазами происходит активация тканеразрушающих нейтрофилов и матрикса протеиназ, таких как ММР-8 и ММР-13. У пациентов с СД и плохим метаболическим контролем определяется патологически чрезмерная активность матрикса металлопротеиназ как в самой десне, так и в ее жидкости (Sorsa и соавт., 1992; 1996).

Предполагается, что у больных СД микроангиопатия, нарушения состава десневой жидкости, нарушения метаболизма коллагена и ухудшение процесса заживления ран, а также изменения иммунного ответа и наследственная предрасположенность способствуют развитию заболеваний пародонта с прогрессирующей потерей альвеолярной костной массы [4–6, 8, 11, 15, 20–22]. Нарушения функции нейтрофилов (хемотаксис, адгезия, фагоцитоз, бактерицидная активность) могут потенцировать имеющуюся предрасположенность к колонизации и пролиферации патогенов пародонта в зубном налете.

Последние исследования подтверждают роль потенциальных метаболических и генетических факторов в повышении риска развития и степени тяжести деструктивных процессов в тканях пародонта у больных СД. Рецепторы к продуктам гликирования (RAGE) обнаружены как на поверхности мононуклеарных фагоцитов, так и на поверхности эндотелиальных клеток [23]. В связи с этим выдвинуто предположение, что оксидантный стресс способствует повышению частоты и прогрессированию процесса деструкции в тканях пародонта у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Это связано с тем, что взаимодействие гликированных продуктов с их рецептором индуцирует окислительный стресс, способствуя активации NF-kB-клеток с последующей экспрессией мРНК; а также с экспрессией противовоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1β, IL-6, мононуклеарные фагоциты), еще более усугубляя течение воспалительного процесса. Указанные медиаторы определяются как эффекторы процессов воспаления и деструкции тканей пародонта [17, 21, 22, 24]. Взаимодействие гликированных продуктов с их рецептором эндотелиальных клеток приводит к повышенной проницаемости и экспрессии молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (vascular cell adhesion molecule), способствующей притягиванию мононуклеарных клеток к сосудистой стенке [19].

Таким образом, взаимодействие гликированных продуктов с их рецептором приводит к более выраженному и длительному течению воспалительного процесса, а также к нарушению заживления ран и повышению частоты заболеваний пародонта [9, 18].

По современным данным, эффект гиперлипидемии на функцию моноцитов/макрофагов в сигналинге раны в ходе метаболической дисрегуляции очевиден [17]. Перечисленные медиаторы являются важными объектами фазы воспаления / заживления раны, играя преимущественную роль в трансдукции сигнала и инициации перехода от фазы воспаления к фазе грануляции [11, 17, 22]. Одними из предполагаемых эффектов гиперлипидемии – взаимодействии жирных кислот с мембраной моноцитов – являются нарушение функции рецепторов мембраны и нарушения энзимных систем [6, 17, 21]. Все перечисленное приводит к «неадекватному» повышению сигнала в процессе его передачи в раневой поверхности.

Другим путем, приводящим к нарушению функции моноцитов при СД, является неэнзиматическое гликирование липидов и триглицеридов, которое нарушает нормальную дифференцировку и созревание специфических фенотипов моноцитов на разных стадиях заживления раны

[2, 11, 16, 17]. Суммарным эффектом данных процессов являются обострение воспаления и деструкция тканей пародонта. На фоне нарушенной функции моноцитов, ассоциированной с СД, дисрегуляция обмена липидов (повышение показателей ХС ЛПНП и триглицеридов) может являться важным фактором в повышении риска развития и выраженности указанных заболеваний полости рта [17, 18, 22, 23].

Предрасположенность пациентов с СД 1 типа к наличию гиперреактивного фенотипа моноцитов приводит к повышенному ответу к грамотрицательным бактериальным инфекциям. Предположительно, данный гиперреактивный фенотип моноцитов генетически предопределен и, возможно, регулируется генами в регионах HLA-DR3/4 и HLA-DQ [10, 13, 22, 25].

Нарушения иммунной системы

У больных СД с клиническими признаками пародонтита на фоне декомпенсации углеводного обмена в 80% случаев выявляются нарушения иммунного ответа, возникающие вследствие повреждения и ослабления функции клеток нейтрофилов, моноцитов/макрофагов [2, 7, 13]. Определяется снижение функций полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов (PMN).

У пациентов с частыми гипогликемиями в большем проценте случаев определяются нарушения в мобилизации специфических субпопуляций лимфоцитов, являющихся одним из важных проявлений поражения иммунной системы. Напротив, гипергликемия и/или кетоацидоз приводят к уменьшению синтеза коллагена и гликозамингликанов. Под действием процесса неферментативного гликирования большинство функций белков и клеток, вовлеченных в иммунную защиту, значительно ослабевает.

Необходимо учитывать также и то, что пациенты с плохим метаболическим контролем более склонны к обострению бактериальных инфекций, чем больные, находящиеся в стадии компенсации и субкомпенсации диабета.

Пародонт и углеводный обмен

Первые данные, свидетельствующие о связи СД и заболеваний пародонта, опубликованы в 1960 г. С целью суммирования опыта указанной взаимосвязи исследования были классифицированы по возрасту и типу диабета: в 10 исследованиях у детей и подростков с СД 1 типа выявляли больных с повышенной заболеваемостью пародонта [15, 22, 24]. Другую часть исследований составили пациенты с СД 1 типа в возрасте 15–35 лет, где подтверждались указанные изменения [18, 20]. В 3-ю группу входили больные с СД 1 типа в возрасте 20–70 лет с аналогичными результатами [7, 14, 21, 22, 24].

Одно из исследований было посвящено взаимосвязи между инсулинорезистентностью и воспалительными заболеваниями тканей пародонта [4, 6, 12, 17, 24]. Показано, что ткани воспаленного пародонта могут служить источником фактора некроза опухолей (TNFα), а также других медиаторов воспаления, оказывающих значительный эффект на метаболизм глюкозы и липидов; не исключалось влияние и IL 6, IL 1 в качестве антагонистов инсулина [14, 16, 19].

Исследований, посвященных взаимосвязи СД 2 типа и пародонтита, на сегодняшний день гораздо меньше [13, 17, 18]. При исключении других факторов риска все исследования указывают на трехкратное увеличение заболеваний пародонта у больных с нарушениями углеводного обмена в сочетании с четырехкратным увеличением потери альвеолярной кости [21].

В проспективном эпидемиологическом исследовании индейцев Пима в Аризоне (США, 1996) было обнаружено, что у лиц с СД 2 типа и пародонтитом на фоне удовлетворительного контроля гликемии в начале исследования риск ухудшения гликемического профиля в течение последующих 2 лет увеличивался в 6 раз по сравнению с аналогичной группой больных, но без пародонтита [8, 14, 21, 23].

Среди исследований, опубликованных до 1990 г., 6 из 16 сообщений также указали на высокую частоту и тяжесть заболеваний пародонта у пациентов с плохим контролем гликемии. В работах, опубликованных после 1990 г., 13 из 18 исследований подтвердили указанный результат [6, 14, 17]. Анализ результатов 5-летнего наблюдения за 20 пациентами с СД 1 типа и 20 пациентами группы контроля (в течение 3 мес) не выявил корреляционной зависимости между интенсивностью кровоточивости пародонтальных карманов, их глубиной и значениями уровня гликированного гемоглобина.

Tervonen и Karjalainen (1997) при наблюдении за 8 взрослыми пациентами с плохо контролируемым СД 1 типа в течение 12 мес выявили более ранний рецидив формирования пародонтальных карманов при сравнении с 13 пациентами, находящимися в стадии компенсации углеводного обмена, и 10 пациентами группы контроля. По данным Taylor и соавт. (1996), двухгодичне наблюдение за 80 пациентами с СД 2 типа выявило, что тяжелая степень пародонтита – это фактор риска, приводящий к декомпенсации углеводного обмена. Grossi и соавт. (1996) при проведении продольных исследований на 85 коренных жителях индийского племени Пима с плохо контролируемым СД 2 типа подтвердили, что нормализация состояния тканей пародонта

(в виде уменьшения глубины или устранения пародонтальных карманов и снижения воспалительного процесса) приводит к значительному снижению уровня гликированного гемоглобина. При этом уровни эластазы десневой жидкости, возраст больного, а также курение являются основными факторами риска заболеваний пародонта у пациентов с СД. Частота данного патологического процесса не ассоциировалась с длительностью и степенью компенсации нарушений углеводного обмена.

Приведенный клинический и эпидемиологический анализ говорит о том, что пародонтит способствует ухудшению контроля гликемии у пациентов с СД. Необходимо дальнейшее проведение контролируемых исследований в различных популяциях с целью подтверждения значимости профилактики и лечения инфекций пародонта, способствующих улучшению контроля гликемии и, возможно, снижению риска развития осложнений СД.

Литература

1. Kaslow R.A. Infections in diabetics. Diabetes in America.// NIH Publication №. 85, p.1468.
2. Wilson R.M. Infection and diabetes mellitus. // Textbook of Diabetes Blackwell Scientific Publications, London: 813-818.
3. Rayfield E.J., Ault M.J., Keusch G.T., Brothers M.J., Nechemias C., Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control.// American Journal of Medicine, 1982., № 72:439-450.
4. Wheat J.L. Infection in diabetes melllitus.// Diabetes Care, 1980, № 3: 187-197.
5. Lewis R.P., Sutter V.L., Finegold S.M. Bone infections involving anaerobic bacteria.// Medicine, 2003, 57: 279-305.
6. Genco R.J. Classification and clinical and radiographic features of periodontal disease. // Contempory periodontics. St. Louis: Mosby, 2004, 63-81.
7. Page R.C. Gingivitis.// J Clin. Perio. № 13: 345-355.
8. Shah H.N., Collins D.M. Proposal for classification of Bacteroides asaccharolyticus, Bacteroides gingivalis, and Bacteroides endodontalis in a new genus, Porphyromonas.// International Journal of Systematic Bacteriology, 2002, № 38: 128-131.
9. Shah H.N., Collins D.M. Prevotella, a new genus to include Bacteroides melaninogenicus and related species formerly classified in the genus Bacteroides. // International Journal of Systematic Bacteriology, № 40: 205-208.
10. Dzink J.L., Socransky S.S., Haffajee A.D. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. // Journal of Clinical Periodontology № 15: 316-323.
11. Loesche W.J., Syed S.A., Schmidt E., Morrison E.C. Bacterial profiles of subgingival plaques in periodontitis. // Periodontol, № 56: 447-156.
12. Slots J., Genco R.J. Black-pigmented Bacteroides species, Capnocytophaga species, and Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease: Virulence factors in colonization, survival and tissue destruction.// J Dent Res., 1980, № 63: 412-421.
13. Moore W.E. Microbiology of periodontal disease // Journal of Periodontolal Research, 1987; № 22: 335-341.
14. Zambon J.J. Actinobacillus actinomycetemcomitans in human periodontal disease // Journal of Clinical Periodontology, 1996, № 12:1-20.
15. Kornman K.S., Robertson P.B. Clinical and microbiological evaluation of therapy for juvenile periodontitis // Journal of Periodontic Research, 1988, № 56: 443-446.
16. Slots J., Hafstrom C., Rosling B., Dahlen G. Detection of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Bacteroides gingivalis in subgingival smears by the indirect fluorescent-antibody technique // Journal of Periodontolal Research, 1988 № 20: 613-620.
17. Genco R.J., Zambon J.J., Christersson L.A. The origin of periodontal infections // Advances in Dental Research, 1988, № 2: 245-259.
18. Loe H., Morrison E. Periodontal health and disease in young people: screening for priority care// International Dental Journal № 36:162-167.
19. Socransky S.S., Haffajee A.D., Goodson J.M., Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease // Journal of Clinical Periodontology, № 11: 21-32.
20. Miller L. S., Manwell M. A., Newbold D., Reding M. E., Rasheed A., Blodgett J., Kornman K. S. The relationship between reduction in periodontal inflammation and diabetes control: A report of 9 cases. // Journal of Periodontolal Research 1992; vol. 63, p. 843-848.
21. Albandar J.M., Kingman A. Gingival recession, gingival bleeding, and dental calculus in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994// Journal of Periodontology № 70: 30-43.
22. Albandar J.M., Brunelle J.A., Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994 // Journal of Periodontology, 1999; № 70(1): 13-29.
23. Goteiner D., Vogel R., Deasy M., Goteiner C. Periodontal and caries experience in children with insulin-dependent diabetes mellitus// Journal of the American Dental Association, 1999, № 113: 277-279.
24. Harrison R., Bowen W.H. Periodontal health, dental caries, and metabolic control in insulin-dependent diabetic children and adolescents// Pediatric Dentistry, 1996, № 9: 283-286.
25. Novaes Jr. A.B., de Moraes N., Novaes A.B. Manifestations of insulin-dependent diabetes mellitus in the periodontium of young brazilian patients // Journal of Periodontology, № 62:116-122.